

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局



(43) 国際公開日
2000 年 12 月 14 日 (14.12.2000)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 00/75113 A1

(51) 国際特許分類: C07D 213/82, 239/48, 241/26, A61K
31/455, 31/505, 31/4965, A61P 37/08, 29/00, 43/00

字赤浜字松久保160-2 山之内製薬株式会社内 Ibaraki
(JP).

(21) 国際出願番号: PCT/JP00/03767

(74) 代理人: 長井省三, 外(NAGAI, Shozo et al.); 〒174-
8612 東京都板橋区蓮根三丁目17番1号 山之内製薬株
式会社 特許部内 Tokyo (JP).

(22) 国際出願日: 2000 年 6 月 9 日 (09.06.2000)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(81) 指定国 (国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB,
BG, BR, BY, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM,
DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL,
IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU,
LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PL,
PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ,
UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:
特願平11/162692 1999 年 6 月 9 日 (09.06.1999) JP

(84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW,
MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), ユーラシア特許 (AM,
AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ユーロッパ特許
(AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT,
LU, MC, NL, PT, SE), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI,
CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 山之内
製薬株式会社 (YAMANOUCHI PHARMACEUTICAL
CO., LTD.) [JP/JP]; 〒103-8411 東京都中央区日本橋本
町二丁目3番11号 Tokyo (JP).

(72) 発明者: および

(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 久道弘幸
(HISAMICHI, Hiroyuki) [JP/JP]. 田邊一仁 (TANABE,
Kazuhito) [JP/JP]. 市川 敦 (ICHIKAWA, Atsushi)
[JP/JP]. 折田明子 (ORITA, Akiko) [JP/JP]. 鈴木貴
之 (SUZUKI, Takayuki) [JP/JP]. 恩田健一 (ONDA,
Kenichi) [JP/JP]. 竹内 誠 (TAKEUCHI, Makoto)
[JP/JP]; 〒305-8585 茨城県つくば市御幸が丘21 山之
内製薬株式会社内 Ibaraki (JP). 川添聡一郎 (KAWA-
ZOE, Souichirou) [JP/JP]; 〒318-0001 茨城県高萩市大

添付公開書類:
— 国際調査報告書

2 文字コード及び他の略語については、定期発行される
各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語
のガイダンスノート」を参照。

WO 00/75113 A1

(54) Title: NOVEL HETEROCYCLIC CARBOXAMIDE DERIVATIVES

(54) 発明の名称: 新規なヘテロ環カルボキサミド誘導体

(57) Abstract: Nitrogenous six-membered heterocycle compounds bearing as the substituents -X-A-R³, -N-(R¹)-(R²-substituted Ph) and -CONH₂; salts or prodrugs thereof; and Syk inhibitors containing the compounds, the salts or the prodrugs as the active ingredient, wherein A is (substituted) lower alkylene, (substituted) arylene, or the like; X is NR⁴, CONR⁴, NR⁴CO, O, or S; R¹ and R⁴ are each H, lower alkyl, -CO-lower alkyl, or -SO₂-lower alkyl; R² is H, (substituted) lower alkyl, -O-lower alkyl, -S-lower alkyl, -O-aryl, nitro, cyano, or the like; and R³ is -CO₂H, -CO₂-lower alkyl, -lower alkylene-CO₂H, -NH₂, -alkylene-NH₂, or the like.

[続葉有]



(57) 要約:

置換基-X-A-R³、-N(R¹)-(R²で置換された Ph) 及び-CONH₂を有する含窒素6員ヘテロ環化合物又はその塩。

(記号は以下の意味を有する。

A: 置換基を有していてもよい低級アルキレン、置換基を有していてもよいアリーレン、置換基を有していてもよいヘテロアリーレン又は置換基を有していてもよいシクロアルキレン、

X: NR⁴、CONR⁴、NR⁴CO、O 又は S、

R¹、R⁴: H、低級アルキル、-CO-低級アルキル又は-SO₂-低級アルキル、

R²: H、低級アルキル、ハロゲン、ハロゲンで置換された低級アルキル、-O-低級アルキル、-S-低級アルキル、-O-アリール、-O-低級アルキレン-アリール、-S-低級アルキレン-アリール、ニトロ又はシアノ基、

R³: -CO₂H、-CO₂-低級アルキル、-低級アルキレン-CO₂H、-低級アルキレン-CO₂-低級アルキル、-CONHOH、-CONHO-低級アルキル、-低級アルキレン-CONHOH、-低級アルキレン-CONHO-低級アルキル、-NH₂、-(プロドラッグ化された NH₂)、-低級アルキレン-NH₂ 又は-低級アルキレン-(プロドラッグ化された NH₂)。)

明 細 書

新規なヘテロ環カルボキサミド誘導体

技術分野

本発明は、医薬、特に Syk 阻害剤として有用なヘテロ環カルボキサミド誘導体に関する。

背景技術

気管支喘息、アレルギー性鼻炎、アトピー性皮膚炎に代表されるアレルギー疾患において中心的な役割を果たす I 型（即時型）アレルギー反応は、花粉やハウスダスト等の外来性抗原とそれに特異的なイムノグロブリン E（IgE）との相互作用によって開始される事が知られている。IgE は高親和性の IgE 受容体（Fc ϵ RI）を発現している肥満細胞及び好塩基球の細胞表面に捕獲されており、これに抗原が結合し受容体を架橋すると細胞が活性化され、アナフィラキシー反応を惹起するヒスタミン、セロトニン等の炎症性メディエーターが細胞内分泌顆粒から放出され、また炎症反応の進展に寄与する種々のサイトカイン産生が亢進する事が知られている。

この Fc ϵ RI 活性化に伴う細胞内シグナル伝達には、少なくとも 2 種類の細胞質チロシンキナーゼ、すなわち、Lyn（Eiseman, E. 及び Bolen, J. B., Nature 355 : 78-80 (1992)）、及び Spleen tyrosine kinase (Syk)（Taniguchi, T. 等, J. Biol. Chem. 266 : 15790-15796 (1991)）が関与している事が知られている。Syk は抗原による Fc ϵ RI の架橋後に Lyn によりチロシンリン酸化され、そのチロシンキナーゼ活性が上昇する事が知られている（Hutchcroft, J. E. 等, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 89 : 9107-9111 (1992)）。さらに Fc ϵ RI 活性化により惹起される脱顆粒やサイトカイン産生亢進には Syk の活性が必要不可欠である事が示されている（Rivera, V. M. 及び Brugge, J. S., Mol. Cell. Biol. 15 : 1582-1590 (1995)）。

また、Syk のアンチセンスオリゴヌクレオチドは GM-CSF の好酸球延命作用を抑制することから、Syk が GM-CSF 受容体を介する好酸球の寿命延長シグナルに必須である事が知られている（Yousefi, S. 等, J. Exp. Med. 183:1407-1414 (1996)）。

以上のように、Syk は肥満細胞、好塩基球及び好酸球の機能を制御することで、アレルギー若しくは炎症反応に関与しているとされている。

その他にも、下記の如く Syk は種々の疾患への関与が示唆されている。

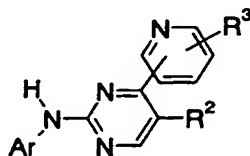
Syk は B 細胞抗原受容体刺激によるホスファチジルイノシトール代謝及び細胞内カルシウム濃度の上昇に深く関与し、B 細胞の活性化に重要な役割を果たしている事が報告されている (Hutchcroft, J. E. 等、J. Biol. Chem. 267:8613-8619 (1992)及び Takata, M. 等、EMBO J. 13:1341-1349 (1994))。従って、Syk 阻害剤は B 細胞の機能を抑制し、B 細胞が産生する抗体が関与する疾患の治療剤となりうると考えられる。

また、Syk は T 細胞抗原受容体に会合し、受容体の架橋により速やかにチロシンリン酸化され活性化される事が報告されている。従って、Lck や ZAP-70 等の他のチロシンキナーゼと協同的に働き、T 細胞活性化シグナルに関与する可能性が示されている (Couture, C. 等、Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 91:5301-5305 (1994)及び Couture, C. 等、Mol. Cell. Biol. 14:5249-5258 (1994))。

また、Syk 欠損マウス由来マクロファージでは、イムノグロブリン G (IgG) 受容体 (Fc γ R) 刺激により惹起される細胞内タンパクのチロシンリン酸化と食食反応が著しく抑制される事が報告されている (Crowley, M. T. 等、J. Exp. Med. 186:1027-1039 (1997))。従って、Syk は Fc γ R を介するマクロファージの食食作用に極めて重要な役割を果たしており、抗体依存性細胞性細胞障害反応 (ADCC) により引き起こされる組織障害への関与が示されている。

更に、Syk 欠損マウス由来の血小板では、コラーゲンにより誘発されるアラキドン酸やセロトニンの遊離及び血小板凝集が顕著に抑制されていることが報告されており (Poole, A. 等、EMBO J. 16:2333-2341 (1997))、血栓への関与が示されている。

そして、Syk 阻害作用を有する化合物として、下式で示される 2-アニリノピリミジン誘導体 (WO98/18782 号公報)、

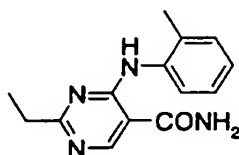


(式中、Ar は、置換されてもよい芳香環基を、R² は、H、ハロゲン又は-X¹-R²ᵃ で

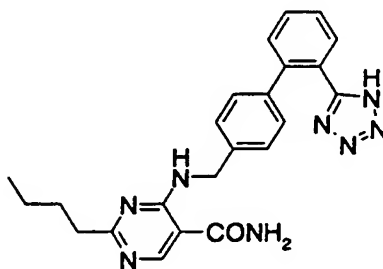
表わされる基をそれぞれ示す。その他の記号は当該公報を参照。)

及び、植物由来の天然物である Piccatannol (Oliver, J. M. 等、J. Biol. Chem. 269 : 29697-29703 (1994)) が報告されている。

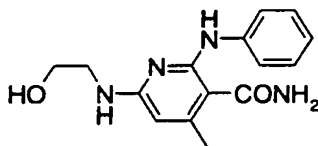
また、置換アミノ基を有するヘテロ環カルボキサミド誘導体として、Indian J. Chem., Sect. B, 16B(10), 932-933 (1978)に下記化合物が



EP475206 及び US5104877 に下記化合物が、



特開昭 49-94677 に下記化合物が

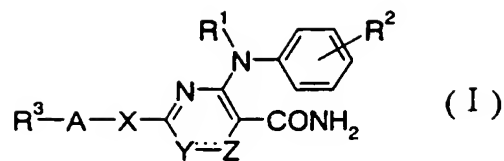


開示されているが、これらの化合物の Syk への作用については開示も示唆もない。

発明の開示

本発明者等は、Syk を阻害する化合物につき、鋭意検討した結果、ヘテロ環カルボキサミド誘導体が良好な Syk 阻害作用を有し、Syk の関与する疾患の予防、治療若しくは診断剤として有用であることを見出し、本発明を完成した。

即ち、本発明は、下記一般式 (I) で示される新規なヘテロ環カルボキサミド誘導体又はその製薬学的に許容される塩、並びにこれらを有効成分として含む医薬に関する。



(式中の記号は以下の意味を有する。)

A : 置換基を有していてもよい低級アルキレン、置換基を有していてもよいアリーレン、置換基を有していてもよいヘテロアリーレン及び置換基を有していてもよいシクロアルキレン又は H、

X : NR^4 、 CONR^4 、 NR^4CO 、O 又は S、

Y 及び Z 間の点線 : 結合の存在 ($\text{Y}=\text{Z}$) 又は非存在 ($\text{Y}-\text{Z}$)、

$\text{Y}-\text{Z}$: $\text{N}(\text{R}^5)-\text{C}(\text{O})$ 、 $\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R}^5)$ 、 $\text{N}(\text{R}^5)-\text{N}(\text{R}^5)$ 又は $\text{C}(\text{O})-\text{C}(\text{O})$ 、

$\text{Y}=\text{Z}$: $\text{N}=\text{C}(\text{R}^6)$ 、 $\text{C}(\text{R}^7)=\text{N}$ 、 $\text{N}=\text{N}$ 又は $\text{C}(\text{R}^7)=\text{C}(\text{R}^7)$ 、

R^1 、 R^4 : H、低級アルキル、 $-\text{CO}-$ 低級アルキル又は $-\text{SO}_2-$ 低級アルキル、

R^2 : H、低級アルキル、ハロゲン、ハロゲンで置換された低級アルキル、 $-\text{O}-$ 低級アルキル、 $-\text{S}-$ 低級アルキル、 $-\text{O}-$ アリール、 $-\text{O}-$ 低級アルキレン-アリール、 $-\text{S}-$ 低級アルキレン-アリール、ニトロ又はシアノ基、

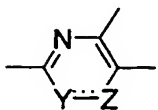
R^3 : $-\text{CO}_2\text{H}$ 、 $-\text{CO}_2-$ 低級アルキル、 $-\text{低級アルキレン}-\text{CO}_2\text{H}$ 、 $-\text{低級アルキレン}-\text{CO}_2-$ 低級アルキル、 $-\text{CONHOH}$ 、 $-\text{CONHO}-$ 低級アルキル、 $-\text{低級アルキレン}-\text{CONHOH}$ 、 $-\text{低級アルキレン}-\text{CONHO}-$ 低級アルキル、 $-\text{NH}_2$ 、 $-(\text{プロドラッグ化された } \text{NH}_2)$ 、 $-\text{低級アルキレン}-\text{NH}_2$ 又は $-\text{低級アルキレン}-(\text{プロドラッグ化された } \text{NH}_2)$ 、

R^5 : H 又は低級アルキル基、

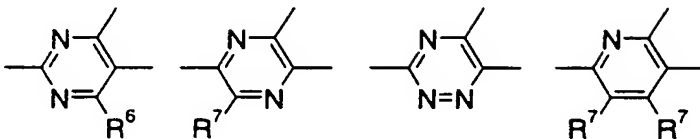
R^6 : 低級アルキル、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{O}-$ 低級アルキル、 $-\text{O}-$ 置換基を有していてもよいアリール、 $-\text{O}-$ 低級アルキレン-置換基を有していてもよいアリール、 $-\text{NR}^1-$ 置換基を有していてもよいアリール、 $-\text{CO}-$ 低級アルキル又は $-\text{置換基を有していてもよいアリール基}$ 、

R^7 : 同一あるいは互いに異なって、H 又は R^6 と同一の基。以下同様。)

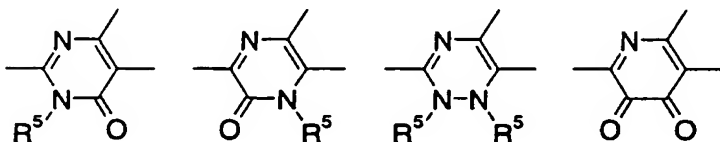
尚、式中 $\text{Y}=\text{Z}$ が $\text{N}=\text{C}(\text{R}^6)$ 、 $\text{C}(\text{R}^7)=\text{N}$ 、 $\text{N}=\text{N}$ 又は $\text{C}(\text{R}^7)=\text{C}(\text{R}^7)$ の場合、中心ヘテロ環部



は次式のいずれかを表し、



式中 Y-Z が $N(R^5)-C(O)$ 、 $C(O)-N(R^5)$ 、 $N(R^5)-N(R^5)$ 又は $C(O)-C(O)$ の場合、中心ヘテロ環部は次式のいずれかを表す。



上記式において、例えば、 $N=C(R^6)$ の R^6 が OH の化合物と $N(R^5)-C(O)$ の R^5 が H の化合物や、 $C(R^7)=N$ の R^7 が OH の化合物と $C(O)-N(R^5)$ の R^5 が H の化合物のように、互変異性体の存在する場合がある。本発明はそれらの異性体も包含する。

また、本発明によれば、上記ヘテロ環カルボキサミド誘導体又はその塩を含有することを特徴とする医薬組成物、殊に Syk チロシンキナーゼ阻害剤が提供される。

以下、本発明を詳細に説明する。

本明細書中、「低級」なる語は、炭素数 1～6 個の直鎖状又は分枝状の炭化水素鎖を意味する。「低級アルキル基」としては、好ましくは炭素数 1～4 の低級アルキル基であり、より好ましくは、メチル、エチル及びイソプロピル基である。「低級アルキレン」としては、好ましくは炭素数 1～4 個のアルキレンであり、特に好ましくはメチレン、エチレン及びブチレンである。

「ハロゲン」は、F、Cl、Br 及び I を示す。「ハロゲンで置換された低級アルキル」としては、好ましくは、フルオロメチル、トリフルオロメチル及びトリフルオロエチル基である。

「アリーレン」、「ヘテロアリーレン」及び「シクロアルキレン」とは、それぞれ「アリール基」、「ヘテロアリール基」及び「シクロアルキル基」より任意の位置の水素原子を除去してなる 2 価基を示す。

「アリール基」として、好ましくは炭素数 6 乃至 14 個の単環乃至 3 環式アリール基である。更に好ましくは、フェニル及びナフチル基である。また、フェニル基に 5 乃至 8 員のシクロアルキル環が縮環し、例えば芳香環より結合するインダニルや 5,6,7,8-テトラヒドロナフチル基を形成していても良い。「アリーレン」として、好ましくは 1,2-フェニレン及び 1,4-フェニレンである。

「シクロアルキル基」は、好ましくは炭素数 3 乃至 8 個のシクロアルキル基であり、「シクロアルキレン」として更に好ましくは、シクロヘキサン-1,1-ジイル、1,2-シクロペンチレン、1,2-シクロヘキシレン及び 1,4-シクロヘキシレンである。また、シクロアルキル基にベンゼン環が縮環し、例えば 1-もしくは 2-インダニルや 1,2,3,4-テトラヒドロナフチル基を形成していても良い。

「ヘテロアリール基」としては、O、S 及び N から選択されるヘテロ原子を 1 乃至 4 個含有する 5 乃至 6 員の単環ヘテロアリール基であり、好ましくは、ピリジル、ピリミジニル、イミダゾリル、チエニル、フリル及びチアゾリル基である。

「置換基を有していてもよい低級アルキレン」、「置換基を有していてもよいアリーレン」、「置換基を有していてもよいヘテロアリーレン」、「置換基を有していてもよいシクロアルキレン」及び「置換基を有していてもよいアリール」における置換基は、これらの環の置換基として用いることができる基であれば特に制限はないが、好ましくは下記の群より選択される基であり、これらの置換基を 1～4 個有していてもよい。

－低級アルキル、－ハロゲン、－ハロゲンで置換された低級アルキル、－シクロアルキル、－ヘテロアリール、－含窒素飽和ヘテロ環、－ビニル、－(1-プロペニル)、－エチニル、－OH、－O－低級アルキル、－O－低級アルキレン－アリール、－O－アリール、－O－低級アルキレン－アリール－O－低級アルキル、－S－低級アルキレン－アリール、－S－低級アルキレン－アリール－O－低級アルキル、－CONHOH、－CONH－低級アルキル、－CON(低級アルキル)₂、－NO₂ 及び－CN。

また、「プロドラッグ化されたNH₂」とは、生理学的条件下において－NH₂となる当業者に公知の基を意味し、例えば、Prog. Med., 5, 2157-2161 (1985)や「医薬品の開発」（廣川書店、1990年）第 7 巻 分子設計163-198に記載の基が挙げられる。

好ましくは、(Z)-3-[2-(アセトキシ)フェニル]-2-プロペノイルアミノ、(アセトキシ)メトキシカルボニルアミノ、4-アジドベンジルオキシカルボニルアミノ、(5-メチル-2-オキソ-1,3-ジオキソル-4-エン-4-イル)メトキシカルボニルアミノ及び[(2-ヒドロキシフェニル)(フェニル)メチリデン]アミノであり、他のこの種の当業者に知られた基を包含する。また、OH、COOH等の基のプロドラッグも本発明に包含する。

本発明化合物の内、式(I)におけるAとしては、好ましくは、低級アルキレン及びシクロアルキレンであり、更に好ましくは、エチレン及びシクロヘキシレンである。R³としては、好ましくは、-CO₂H、-CO₂-低級アルキル、-低級アルキレン-CO₂H、-低級アルキレン-CO₂-低級アルキル、-NH₂、-(プロドラッグ化されたNH₂)、-低級アルキレン-NH₂又は-低級アルキレン-(プロドラッグ化されたNH₂)であり、更に好ましくは、-NH₂、-(プロドラッグ化されたNH₂)、-低級アルキレン-NH₂又は-低級アルキレン-(プロドラッグ化されたNH₂)であり、より好ましくは、-NH₂又は-(プロドラッグ化されたNH₂)である。Xとしては好ましくはNR⁴である。Y-Z及びY=Zとしては、好ましくは、N(R⁵)-C(O)、C(O)-N(R⁵)、N=C(R⁶)、C(R⁷)=N及びC(R⁷)=C(R⁷)であり、更に好ましくは、N=C(R⁶)、C(R⁷)=N及びC(R⁷)=C(R⁷)である。

本発明化合物の内、最も好ましい化合物としては以下の化合物が挙げられる：
 6-(2-アミノエチルアミノ)-2-(3-エチルアニリノ)ピリジン-3-カルボキサミド、6-(2-アミノエチルアミノ)-2-(3-トリフルオロメチルアニリノ)ピリジン-3-カルボキサミド、2-(2-アミノエチルアミノ)-4-ヒドロキシ-6-(3-メチルアニリノ)ピリミジン-5-カルボキサミド、6-(cis-2-アミノシクロヘキシルアミノ)-2-(3-メチルアニリノ)ピリジン-3-カルボキサミド、6-(cis-2-アミノシクロヘキシルアミノ)-2-(3,5-ジメチルアニリノ)ピリジン-3-カルボキサミド、5-(cis-2-アミノシクロヘキシルアミノ)-3-(3-メチルアニリノ)ピラジン-2-カルボキサミド、5-(cis-2-アミノシクロヘキシルアミノ)-3-(3-メトキシアニリノ)ピラジン-2-カルボキサミド、5-(cis-2-アミノシクロヘキシルアミノ)-3-(3-フェノキシアニリノ)ピラジン-2-カルボキサミド、5-(cis-2-アミノシクロヘキシルアミノ)-3-(4-メチルスルファニルアニリノ)ピラジン-2-カルボキサミド、5-(cis-2-アミノシクロヘキシルアミノ)-3-(3,5-ジメトキシアニリノ)ピラジン-2-カルボキサミド、2-(cis-2-アミノシクロヘキシルアミノ)-4-ヒドロキシ-6-(3-メチルアニリノ)

ノ)ピリミジン-5-カルボキサミド、2-(cis-2-アミノシクロヘキシルアミノ)-4-(3-プロモアニリノ)-6-ヒドロキシピリミジン-5-カルボキサミド、2-(cis-2-アミノシクロヘキシルアミノ)-4-(2-クロロフェノキシ)-6-(3-メチルアニリノ)ピリミジン-5-カルボキサミド。

本発明化合物は置換基の種類によっては、幾何異性体や互変異性体が存在する場合があるが、本発明にはこれらの異性体の分離したもの、あるいは混合物を包含する。更に本発明化合物は、不斉炭素原子を有する場合があります、不斉炭素原子に基づく異性体が存在しうる。本発明はこれら光学異性体の混合物や単離されたものを包含する。

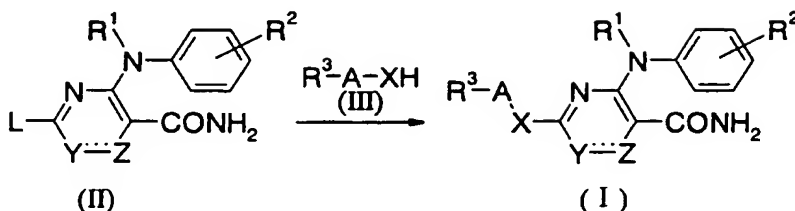
また、本発明化合物は、酸付加塩又は置換基の種類によっては塩基との塩を形成する場合もある。かかる塩としては、製薬学的に許容される塩であり、具体的には、塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸等の無機酸、ギ酸、酢酸、プロピオン酸、シュウ酸、マロン酸、コハク酸、フマル酸、マイレン酸、乳酸、リンゴ酸、酒石酸、クエン酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、アスパラギン酸、グルタミン酸等の有機酸との酸付加塩、ナトリウム、カリウム、マグネシウム、カルシウム、アルミニウム等の無機塩基、メチルアミン、エチルアミン、エタノールアミン、リジン、オルニチン等の有機塩基との塩やアンモニウム塩等が挙げられる。さらに、本発明は、本発明化合物（I）及びその塩の各種の水和物や溶媒和物及び結晶多形の物質をも包含する。

（製造法）

本発明化合物及びその製薬学的に許容される塩は、その基本骨格あるいは置換基の種類に基づく特徴を利用し、種々の公知の合成法を適用して製造することができる。その際、官能基の種類によっては、当該官能基を原料ないし中間体の段階で適当な保護基、すなわち容易に当該官能基に転化可能な基に置き換えておくことが製造技術上効果的な場合がある。しかるのち、必要に応じて保護基を除去し、所望の化合物を得ることができる。このような官能基としては例えばアミノ基、水酸基、カルボキシ基等を挙げることができ、それらの保護基としては例えばグリーン（Greene）及びウッツ（Wuts）著、「Protective Groups in Organic Synthesis（第2版）」に記載の保護基を挙げることができ、これらを反応条件に応じて適宜用いればよい。

以下本発明化合物の代表的な製造法を説明する。

第1製法

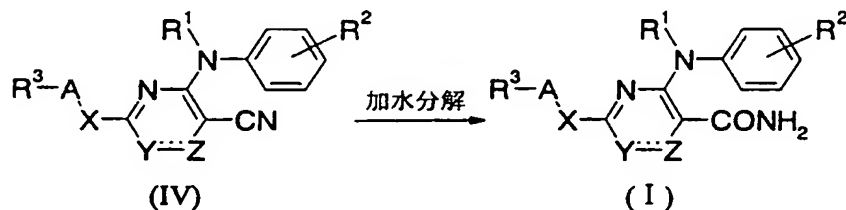


(式中、Lは脱離基を示す。他の記号は前記の意味を有する。)

本製法は化合物(II)と化合物(III)を反応させ一般式(I)で示される本発明化合物を得る方法である。ここで、Lの脱離基としては、例えばハロゲン、メチルスルファニル、1*H*-ベンゾトリアゾール-1-イルオキシ、メチルスルフィニル、メタンスルホニル、メタンスルホニルオキシ、*p*-トルエンスルホニルオキシ、トリフルオロメタンスルホニルオキシ基等が挙げられる。

反応は無溶媒中もしくはベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン(THF)、ジオキサン等のエーテル類、ジクロロメタン、1,2-ジクロロエタン、クロロホルム等のハロゲン化炭化水素類、*N,N*-ジメチルホルムアミド(DMF)、*N,N*-ジメチルアセトアミド(DMA)、*N*-メチルピロリドン、酢酸エチル、アセトニトリル等反応に不活性な溶媒中、化合物(II)と化合物(III)を等モル乃至一方を過剰量用い、冷却下乃至加熱還流下に行うことができる。反応温度は化合物に応じて適宜設定できる。化合物によっては、有機塩基(好ましくは、ジイソプロピルエチルアミン、*N*-メチルモルホリン、ピリジン、4-(*N,N*-ジメチルアミノ)ピリジン)又は金属塩塩基(好ましくは、水素化ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム)の存在下に行うのが有利な場合がある。

第2製法



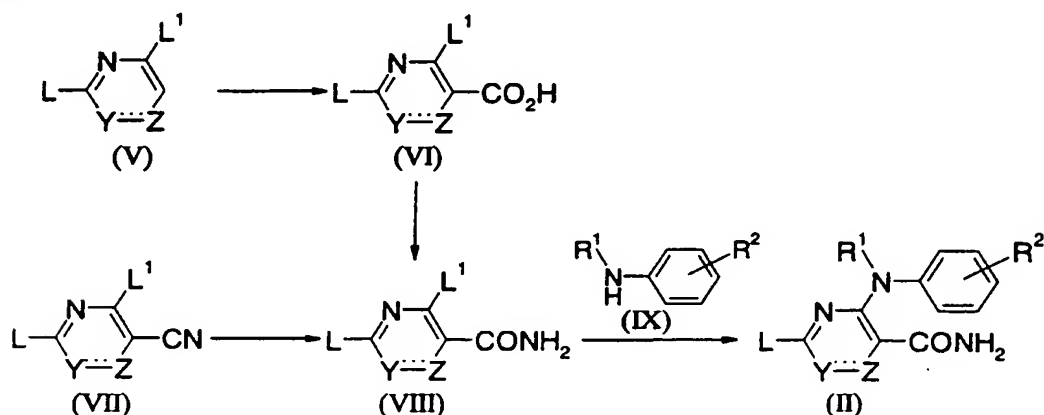
(式中の記号は前記同様。)

本製法はニトリル化合物 (IV) のニトリル基を種々の条件下においてカルボキサミド基へと変換し、本発明化合物 (I) を得る方法である。反応は無溶媒若しくは芳香族炭化水素類、エーテル類、ハロゲン化炭化水素類、メタノール、エタノール等のアルコール類、DMF、ピリジン、水、ジメチルスルホキシド (DMSO) 等反応に不活性な溶媒中、硫酸、塩酸、臭化水素酸等の鉱酸、ギ酸、酢酸等の有機酸又は水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸カリウム、炭酸ナトリウムあるいはアンモニア等の塩基存在下、室温乃至加熱還流下行うことが出来る。さらに過酸化水素等の存在下に反応させるのが、反応を円滑に進行させる上で有利な場合がある。反応温度は化合物により適宜設定できる。

原料化合物の製法

本発明化合物の原料化合物 (II) 及び (IV) は、例えば下記合成経路図に示される公知の反応を用いて常法により製造できる。

製法 1



(式中、L¹ は前記 L と同様の脱離基を示す。他の記号は前記同様。)

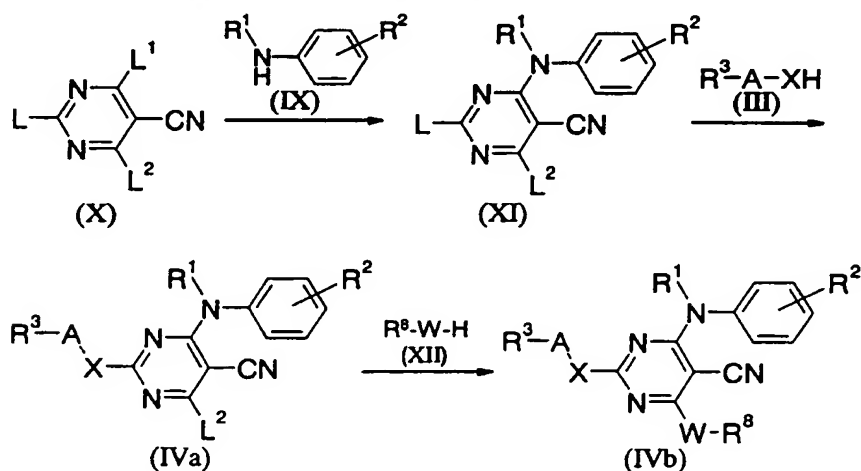
原料化合物 (II) は、化合物 (VIII) とアニリン誘導体 (IX) との置換反応により製造できる。条件は前記第 1 製法と同様に行うことができる。

中間体 (VIII) は、カルボン酸化合物 (VI) を縮合剤 (例えば、ジシクロヘキシルカルボジイミド (DCC)、ジイソプロピルカルボジイミド (DIPC)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド (WSC)、1,1'-カルボニルビス-1H-イミダゾール (CDI) 等)、場合によっては、更に添加剤 (例えば、N-ヒドロキシ

スクシンイミド (HONSu)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (HOBT) 等の存在下、アンモニアで処理することにより製造することができる。溶媒としては、例えば、芳香族炭化水素類、エーテル類、ハロゲン化炭化水素類、DMF、ピリジン等が挙げられる。これらの溶媒は単独で、又は2種以上混合して用いられる。

中間体 (VI) は、化合物 (V) に種々の条件下においてカルボン酸を導入することにより製造できる。反応はエーテル類、ヘキサン等の反応に不活性な溶媒中、塩基性条件下 (例えば、*n*-ブチルリチウム、*sec*-ブチルリチウム、*tert*-ブチルリチウム、2,2,6,6-テトラメチルピペリジンリチウム塩 (LiTMP)、ジイソプロピルアミンリチウム塩 (LDA) 等、あるいはこれに反応を補助する *N,N,N',N'*-テトラメチルエチレンジアミン (TMEDA)、ヘキサメチルフォスホラミド (HMPA)、DMA 等を添加しても良い) においてアニオン化したのち、ドライアイスを加えるもしくは二酸化炭素を吹き込むことにより、 -78°C 乃至氷冷下行うことができる。反応温度は化合物により適宜設定できる。

また、中間体 (VIII) は、ニトリル化合物 (VII) の加水分解によっても製造できる。条件は、前記第2製法と同様の条件を適用することができる。



(式中、 L^2 は前記 L と同様の脱離基又は R^6 もしくは R^7 を、 R^8 は一置換基を有していてもよいアリール、一低級アルキレン一置換基を有していてもよいアリール又は一置換基を有していてもよいアリール基を、 W は O 又は NR^1 をそれぞれ示す。他の記号は前記同様。)

原料化合物 (IVb) は、化合物 (IVa) と化合物 (XII) を反応させることにより製

造できる。芳香族炭化水素類、エーテル類、ハロゲン化炭化水素類、DMF、DMSO、ピリジン等の反応に不活性な溶媒を用い、冷却下乃至加熱下に反応を行う。金属塩塩基存在下に反応させるのが、反応を円滑に進行させる上で有利な場合がある。

原料化合物(IVa)は、化合物(XI)を化合物(III)と反応させることによって製造できる。条件は、前記第1製法と同様に行うことができる。

中間体(XI)は、ニトリル化合物(X)とアニリン誘導体(IX)との置換反応により製造できる。条件は前記第1製法と同様に行うことができる。

また、置換基 R^1 がアルキル、 $-\text{CO}-$ 低級アルキル又は $-\text{SO}_2-$ 低級アルキル基である化合物は、 R^1 が H である化合物を用い常法により製造できる。アルキル基の導入は、ハロゲン化アルキルやアルキルエステルを用い、前記第1製法と同様に行うことができる。 $-\text{CO}-$ 低級アルキル又は $-\text{SO}_2-$ 低級アルキル基の導入は、ハロゲン化炭化水素類、エーテル類、DMF 等の不活性溶媒中、冷却下乃至加熱下、酸ハライド法、混合あるいは対称酸無水物法、活性エステル法、縮合剤(DCC、WSC、CDI等)法等により行うことができる。塩基の存在下に反応させるのが、反応を円滑に進行させる上で有利な場合がある。

上記各製法により得られた反応生成物は、遊離化合物、その塩あるいは水和物など各種の溶媒和物として単離され、精製される。塩は通常の造塩処理に付すことにより製造できる。

単離、精製は、抽出、濃縮、留去、結晶化、濾過、再結晶、各種クロマトグラフィー等通常の化学操作を適用して行われる。

各種異性体は異性体間の物理化学的な差を利用して常法により単離できる。例えば、光学異性体は一般的な光学分割法、例えば分別結晶化又はクロマトグラフィー等により分離できる。また、光学異性体は、適当な光学活性な原料化合物より製造することもできる。

産業上の利用可能性

本発明化合物は医薬製剤の活性成分として有用である。特にSyk阻害作用を有するため、Sykの関与する以下の疾患の予防・治療薬として有用である。アレルギー若しくは炎症反応が主たる病因となる疾患(喘息、鼻炎、アトピー性皮膚炎、接触

性皮膚炎、蕁麻疹、食物アレルギー、結膜炎、春季カタル等）、自己免疫疾患（慢性関節リウマチ、全身性エリテマトーデス、乾せん等）、癌等、免疫反応が関与する疾患（臓器移植時の拒絶反応、移植片対宿主病等）、ADCCが関与する疾患（自己免疫性溶血性貧血、重症筋無力症等）及び血小板凝集が関与する血栓等。

本発明化合物の作用は以下の薬理試験によって確認された。

1. Syk チロシンキナーゼ阻害試験

1) Syk 蛋白質作製：

ヒト Syk 遺伝子は、Jurkat 細胞より調製した total RNA から、3'-末端に 8 アミノ酸残基から成る FLAG タグの遺伝子を結合させた形で、RT-PCR 法を用いてクローニングした。増幅させた cDNA をバキュロウィルス発現システム（GIBCO BRL 社）に含まれるベクター、pFASTBAC HT に組み込んだ。pFASTBAC HT は Syk の 5'-末端にヒスチジン 6 残基から成る His タグを融合できる設計になっている。このプラスミド DNA をバキュロウィルス発現システムに含まれるコンピテントセル、DH10BAC に形質導入し、組み換えウィルスの DNA を作製した。さらに組み換えウィルスの DNA を Sf-9 細胞（ATCC 社）にトランスフェクションすることにより組み換えウィルス（培養上清）を得た。

この組み換えウィルスを感染させた Sf-9 細胞を回収し 1 % Triton X-100 を含む溶菌バッファーで細胞を溶解した。可溶性画分を遠心分離した後、上清を TALON レジン（CLONTECH 社）と混合し、レジンに Syk の His タグ融合蛋白質を吸着させた。レジンを数回洗浄した後、イミダゾールを含むバッファーで Syk の His タグ融合蛋白質を溶出した。

2) Band 3 ペプチド作製：

ヒト赤血球 Band 3（Harrison, M. L. 等、J. Biol. Chem. 269 : 955-959 (1994)）の Tyr-8 を含む 18 アミノ酸残基のペプチド（MEELQDDYEDMMEENLEQ）（配列番号：1）をペプチド合成機を用いて合成した。Pierce 社のビオチン化キットを用いて、レジンに結合した状態でペプチドの N-末端をビオチン化し、HPLC を用いて精製した。

3) SPA 系を用いた Syk のチロシンキナーゼ活性の測定：

SPA（Scintillation Proximity Assay）とは、Amersham 社により開発された、シン

チレーターを封入したプラスチックビーズの表面に放射活性を有する分子が近接（結合）した場合にシンチレーションが起こる事を利用したシステムである。このビーズには予めストレプトアビジンがコーティングしてあり、基質ペプチドのピオチン部分がこれに結合するものである。

反応液（組成：0.2 μ g Syk、50 mM Tris-HCl (pH 8)、10 mM $MgCl_2$ 、50 mM NaCl、1 mM DTT、0.4 μ M Band 3ペプチド及び0.1 μ Ci [γ - ^{33}P]ATP (10 mCi/ml, Amersham社) 50 μ lに、被験化合物のDMSO溶液を、1ウェル当たり2 μ l（最終DMSO濃度は4%）添加した。これをOptiPlateTM（PACKARD社）に調製し、室温（20～25℃）で1時間静置しチロシンリン酸化を行った。

0.25 mg SPA ビーズ、50 μ M ATP、5 mM EDTA 及び 1% Triton X-100 を含む PBS（反応停止液）を1ウェル当たり150 μ l添加して反応を停止させた。

プレートをシールして攪拌し、室温で15分間静置した後、プレートを1,500回転で3分間遠心し、SPAビーズを沈降させた。TOP COUNT（PACKARD社）を用いて各ウェルの放射活性を測定し、Sykによるチロシンリン酸化活性を算出した。

4) 結果：

本発明の実施例化合物はSykに対し、 IC_{50} 値0.05 μ M以下の阻害活性を示した。また、カルボキサミド基に置換基を有する比較化合物（2-(2-アミノエチルアミノ)-N-メチル-4-(3-トリフルオロメチルアニリノ)ピリミジン-5-カルボキサミド及び2-(2-アミノエチルアミノ)-N,N-ジメチル-4-(3-トリフルオロメチルアニリノ)ピリミジン-5-カルボキサミド）は、1 μ Mで全く阻害作用を示さなかった。

2. セロトニン遊離試験

Collado-Escobar（Collado-Escobar, D. 等、J. Immunol. 144 : 3449-3457 (1990)）らにより報告された方法に従った。

実施例1、2、8、10及び11の化合物はセロトニンの遊離に対し、 IC_{50} 値0.1 μ M以下の阻害活性を示した。

3. マウス受身皮膚アナフィラキシー反応（PCA）試験

5週齢雄性ICR（CD-1）マウスをエーテルによる軽麻酔下、右耳介皮下に抗ジニトロフェニル-IgE（DNP-IgE）（DNP-IgE 産生ハイブリドーマを腹腔内投与した Balb/c マウスの腹水粗精製品を1,000倍希釈したもの）を10 μ l皮下投与することによ

り感作した。感作の 24 時間後に 50 μ g の DNP 化牛血清アルブミンを含む 0.5% エバンズブルー溶液、200 μ l を静脈内投与し、さらにその 30 分後にマウスを放血致死させ両耳を採取した。被験化合物およびコントロールとしてベヒクルのみを抗原チャレンジの 30 分前に皮下投与あるいは 2 時間前に経口投与した。組織中の色素はホルムアミドにより抽出し、620 nm で比色定量した。PCA 反応により組織に漏出した色素量は右耳の色素含量より左耳の色素含量を除いた値を用いた。

被験化合物による PCA 抑制率は次式により計算した。なお、式中、C：ベヒクルのみ投与時 PCA 反応により組織に漏出した色素量、X：被験化合物投与時 PCA 反応により組織に漏出した色素量を示す。

$$\text{抑制率 (\%)} = (C - X) \times 100 / C$$

実施例 1、2、8、10 及び 11 の化合物は PCA 反応を良好に抑制した。

上記の 1～3 実験結果より、本発明化合物は炎症性メディエーターの遊離を阻害し、アナフィラキシー反応を抑制、特に Syk 阻害作用を有する事が確認され、Syk の関与する疾患の予防・治療薬として有用である事が明らかである。

一般式 (I) で示された化合物又はその塩の 1 種又は 2 種以上を有効成分として含有する医薬組成物は、当分野において通常用いられている薬剤用担体、賦形剤等を用いて通常使用されている方法によって調製することができる。投与は錠剤、丸剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤、液剤等による経口投与、又は、静注、筋注等の注射剤、坐剤、点眼剤、眼軟膏、経皮用液剤、軟膏剤、経皮用貼付剤、経粘膜液剤、経粘膜貼付剤、吸入剤等による非経口投与のいずれの形態であってもよい。

本発明による経口投与のための固体組成物としては、錠剤、散剤、顆粒剤等が用いられる。このような固体組成物においては、ひとつ又はそれ以上の活性物質が、少なくともひとつの不活性な希釈剤、例えば乳糖、マンニトール、ブドウ糖、ヒドロキシプロピルセルロース、微結晶セルロース、デンプン、ポリビニルピロリドン、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム等と混合される。組成物は、常法に従って、不活性な希釈剤以外の添加剤、例えばステアリン酸マグネシウムのような潤滑剤や纖維素グリコール酸カルシウムのような崩壊剤、ラクトースのような安定化剤、グルタミン酸又はアスパラギン酸のような溶解補助剤を含有していてもよい。錠剤又は丸剤は必要によりショ糖、ゼラチン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシ

プロピルメチルセルロースフタレートなどの糖衣又は胃溶性若しくは腸溶性物質のフィルムで被膜してもよい。

経口投与のための液体組成物は、薬剂的に許容される乳濁剤、溶液剤、懸濁剤、シロップ剤、エリキシル剤等を含み、一般的に用いられる不活性な希釈剤、例えば精製水、エタノールを含む。この組成物は不活性な希釈剤以外に可溶化剤、湿潤剤、懸濁剤のような補助剤、甘味剤、風味剤、芳香剤、防腐剤を含有していてもよい。

非経口投与のための注射剤としては、無菌の水性又は非水性の溶液剤、懸濁剤、乳濁剤を含有する。水性の溶液剤、懸濁剤としては、例えば注射用蒸留水及び生理食塩液が含まれる。非水溶性の溶液剤、懸濁剤としては、例えばプロピレングリコール、ポリエチレングリコール、オリーブ油のような植物油、エタノールのようなアルコール類、ポリソルベート80（商品名）等がある。このような組成物は、さらに等張化剤、防腐剤、湿潤剤、乳化剤、分散剤、安定化剤（例えば、ラクトース）、溶解補助剤（例えば、グルタミン酸、アスパラギン酸）のような補助剤を含んでもよい。これらは例えばバクテリア保留フィルターを通す濾過、殺菌剤の配合又は照射によって無菌化される。これらはまた無菌の固体組成物を製造し、使用前に無菌水又は無菌の注射用溶媒に溶解、懸濁して使用することもできる。

経鼻剤等の経粘膜剤としては固体、液体、半固体状のものであり、自体公知の方法に従って製造することができる。例えば公知のpH調整剤、防腐剤、増粘剤や賦形剤が適宜添加され、固体、液体若しくは半固体状に成形される。経鼻剤は通常のスプレー器具、点鼻容器、チューブ、鼻腔内挿入具等を用いて投与される。

通常経口投与の場合、1日の投与量は、体重当たり約0.001から100 mg/kg、好ましくは0.1～10 mg/kgが適当であり、これを1回であるいは2乃至4回に分けて投与する。静脈投与される場合は、1日の投与量は、体重当たり約0.0001から10 mg/kgが適当で、1日1回乃至複数回に分けて投与する。また、経粘膜剤としては、体重当たり約0.001から10 mg/kgを1日1回乃至複数回に分けて投与する。投与量は症状、年齢、性別等を考慮して個々の場合に応じて適宜決定される。

発明を実施するための最良の形態

以下、実施例に基づき本発明を更に詳細に説明する。本発明化合物は下記実施例

に記載の化合物に限定されるものではない。また原料化合物の製法を参考例に示す。

参考例 1

2,2,6,6-テトラメチルピペリジンの THF 溶液に氷冷下 *n*-ブチルリチウムを加え、更に、2,6-ジクロロピラジンの THF 溶液を -78℃ で加えた。30 分攪拌後、反応溶液にドライアイスを加え 30 分攪拌後、1M 塩酸を加え、以下常法により精製して、3,5-ジクロロピラジン-2-カルボン酸を得た（淡黄色固体）。FAB-MS: 191 (M-H)⁻。

参考例 2

3,5-ジクロロピラジン-2-カルボン酸に塩化チオニルを加え、30 分加熱還流し、溶媒を減圧下留去した。残渣にジクロロメタンを加え、アンモニア水を氷冷下加え 1 時間攪拌後、以下常法により精製して、3,5-ジクロロピラジン-2-カルボキサミドを得た（淡黄色固体）。FAB-MS: 192 (M+H)⁺。

参考例 3

文献（W. H. Schlichter 及び A. W. Frahm, Arch. Pharm., 326, 429-436 (1993)）に記載の方法により合成した (1'S,1R,2S)-*N*-[2-(1'-フェニルエチルアミノ)シクロヘキシルアミノ]ベンズアミド 一塩酸塩に濃塩酸を加え、3 日間加熱還流した。以下常法により精製後造塩して、(1'S,1R,2S)-2-(1'-フェニルエチルアミノ)シクロヘキシルアミン 二塩酸塩を得た（無色固体）。FAB-MS: 219 (M+H)⁺。

参考例 4

3,5-ジクロロピラジン-2-カルボキサミドのアセトニトリル溶液に 3-メチルアニリン及び *N,N*-ジイソプロピルエチルアミンを加え 17 時間加熱還流後、以下常法により精製して、5-クロロ-3-(3-メチルアニリノ)ピラジン-2-カルボキサミドを得た（黄色固体）。

参考例 5

6-(3-ブロモアニリノ)-2-[*cis*-2-(*tert*-ブトキシカルボニルアミノ)シクロヘキシルアミノ]-4-クロロピリミジン-5-カルボニトリルの DMSO 溶液に炭酸カリウム及び、31%過酸化水素水を加え、室温下 13 時間攪拌後、常法により精製して、6-(3-ブロモアニリノ)-2-[*cis*-2-(*tert*-ブトキシカルボニルアミノ)シクロヘキシルアミノ]-4-ヒドロキシピリミジン-5-カルボキサミドを得た（黄色固体）。

参考例 6

2-[cis-2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)シクロヘキシルアミノ]-4-クロロ-6-(3-メチルアニリノ)ピリミジン-5-カルボニトリル及び DMF の混合物に o-クロロフェノール及び 60%水素化ナトリウムを氷冷下に加え、室温下 30 分間、70℃で 5 時間攪拌後、常法により精製して、2-[cis-2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)シクロヘキシルアミノ]-4-(2-クロロフェノキシ)-6-(3-メチルアニリノ)ピリミジン-5-カルボニトリルを得た（無色結晶）。

参考例 7

ベンジルアルコールと DMF の混合物に 60%水素化ナトリウムを氷冷下に加え、この混合物に 2-[cis-2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)シクロヘキシルアミノ]-6-クロロ-4-(3-メチルアニリノ)ピリミジン-5-カルボニトリルを加え、60℃にて 40 分間攪拌し、反応液に蒸留水を加え生じた沈殿物を濾取した。この濾物を以下参考例 4 と同様に処理して、2-(cis-2-アミノシクロヘキシルアミノ)-4-ベンジルオキシ-6-(3-メチルアニリノ)ピリミジン-5-カルボキサミドを得た（無色固体）。

以下、市販の化合物あるいは文献等で公知の化合物を用い、上記の参考例 4 の方法と同様にして表 1 に示す参考例 8 ～ 23 の化合物を、参考例 5 の方法と同様にして表 1 に示す参考例 24 及び 25 の化合物を、それぞれ対応する原料を使用して製造した。参考例 4 ～ 25 の化合物の構造及び物理化学的データを表 1 に示す。

実施例 1

6-クロロ-2-(3-メチルアニリノ)ピリジン-3-カルボキサミド 223 mg とトルエンの混合物に cis-1,2-シクロヘキサンジアミン 486 mg を加え、5 日間加熱還流した。反応混合液を室温に戻し生じた沈殿物を濾取し、6-(cis-2-アミノヘキシルアミノ)-2-(3-メチルアニリノ)ピリジン-3-カルボキサミド 一塩酸塩 172 mg を褐色固体として得た。

実施例 2

5-クロロ-3-(3-メチルアニリノ)ピラジン-2-カルボキサミド 605 mg とアセトニトリル 10 ml の混合物に cis-1,2-シクロヘキサンジアミン 2.76 ml を加え、4 時間加熱還流した。反応混合液を室温に戻し生じた沈殿物を濾取した。得られた固体をクロロホルム及び 2-プロパノールの混合溶媒に溶解し、1 M 水酸化ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣を DMF

ー酢酸エチルの混合溶媒から再結晶して、5-(cis-2-アミノヘキシルアミノ)-3-(3-メチルアニリノ)ピラジン-2-カルボキサミド 230 mg を黄色結晶として得た。

実施例 3

2-(cis-2-アミノヘキシルアミノ)-4-ベンジルオキシ-6-(3-メチルアニリノ)ピリミジン-5-カルボキサミド 558 mg、エタノール 10 ml 及び THF 20 ml の混合物に 10% パラジウム-炭素粉末 200 mg を加え、常圧水素雰囲気下、室温にて 1 時間攪拌した。反応混合液に蒸留水を加え濾過し、濾液を減圧濃縮した。残渣をエタノール-水の混合溶媒から再結晶して、2-(cis-2-アミノヘキシルアミノ)-4-ヒドロキシ-6-(3-メチルアニリノ)ピリミジン-5-カルボキサミド 267 mg を無色固体として得た。

実施例 4

6-(3-プロモアニリノ)-2-[cis-2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)ヘキシルアミノ]-4-ヒドロキシピリミジン-5-カルボキサミド 326 mg とメタノール 10 ml の混合物に 4M 塩酸-酢酸エチル溶液 5 ml を加えて室温にて 12 時間攪拌した。反応後、析出物を濾取することにより 6-(3-プロモアニリノ)-2-(cis-2-アミノシクロヘキシルアミノ)-4-ヒドロキシピリミジン-5-カルボキサミド 110 mg を得た（無色結晶）。

以下、上記の実施例 1 の方法と同様にして表 2 に示す実施例 5～7 の化合物を、実施例 2 の方法と同様にして表 2 に示す実施例 8～11 の化合物を、実施例 3 の方法と同様にして表 2 に示す実施例 12～14 の化合物を、実施例 4 の方法と同様にして表 2 に示す実施例 15 及び 16 の化合物を、それぞれ対応する原料を使用して製造した。実施例 1～16 の化合物の構造及び物理化学的データを表 2 に示す。

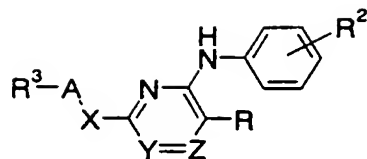
また、表 3～11 に本発明の別の化合物の構造を示す。これらは、上記の製造法や実施例に記載の方法及び当業者にとって自明である方法、又はこれらの変法を用いることにより、容易に合成することができる。

表中、次に示す略号を用いる。また、置換基の前の数字は置換位置を示し、数字が複数個あるものは複数の置換を示す。例えば 3,5-Me は 3,5-ジメチルを示す。

Rex：参考例番号、Ex：実施例番号、Cmpd：化合物番号、Ph：フェニル、Me：メチル、Et：エチル、tBu：tert-ブチル、Boc：tBuO-CO-、Bn：ベンジル、Ac：アセチル、BCA：cis-2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)シクロヘキシルアミノ、PEA：(1'S,1R,2S)-2-(1'-フェニルエチルアミノ)シクロヘキシルアミノ、CCA：cis-2-アミノ

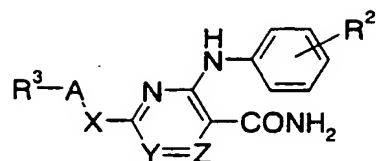
シクロヘキシルアミノ、ACA：(1R,2S)-2-アミノシクロヘキシルアミノ。Sal：塩（空欄：フリー体；HCl：塩酸塩）、Dat：物理化学的データ（F：FAB-MS(M+H)⁺；FN：FAB-MS(M-H)⁻；M：融点（℃）；A：比旋光度[α]_D（MeOH））。また、R²が、3,4-(CH)₄の化合物は隣接するベンゼン環と一体となって 2-ナフチル基を、OCH₂O はメチレンジオキシ基をそれぞれ示す。

表 1



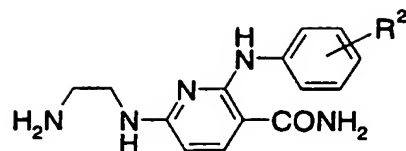
Rex	R ³ -A-X-	R ²	Y	Z	R	Dat
4	Cl	3-Me	CH	N	CONH ₂	F: 263
5	BCA	3-Br	N	C-OH	CONH ₂	F: 522
6	BCA	3-Me	N	C-O(2-Cl-Ph)	CN	F: 549
7	CCA	3-Me	N	C-OBn	CONH ₂	F: 447
8	Cl	3-MeO	CH	N	CONH ₂	F: 279
9	Cl	3-PhO	CH	N	CONH ₂	FN: 339
10	Cl	3,5-MeO	CH	N	CONH ₂	F: 309
11	Cl	4-MeS	CH	N	CONH ₂	F: 294
12	Cl	3-Me	CH	CH	CONH ₂	F: 262
13	Cl	3-CF ₃	CH	CH	CONH ₂	F: 316
14	Cl	3-Et	CH	CH	CONH ₂	F: 276
15	Cl	3,5-Me	CH	CH	CONH ₂	F: 276
16	Cl	3-Me	N	C-Cl	CN	F: 279
17	Cl	3-Br	N	C-Cl	CN	F: 344
18	BocHN	3-Me	N	C-Cl	CN	FN: 401
19	BCA	3-Me	N	C-Cl	CN	F: 457
20	BCA	3-Br	N	C-Cl	CN	F: 522
21	PEA	3-Me	CH	N	CONH ₂	F: 445
22	PEA	3-MeO	CH	N	CONH ₂	F: 461
23	PEA	3,5-MeO	CH	N	CONH ₂	F: 491
24	BocHN	3-Me	N	C-OH	CONH ₂	F: 403
25	BCA	3-Me	N	C-O(2-Cl-Ph)	CONH ₂	F: 567

表 2



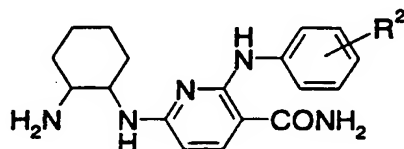
Ex	R^3-A-X-	R^2	Y	Z	Sal	Dat
1	CCA	3-Me	CH	CH	HCl	F:340
2	CCA	3-Me	CH	N		F:341; M:221-224
3	CCA	3-Me	N	C-OH		F:357; M:280-285
4	CCA	3-Br	N	C-OH	HCl	F:421, 423
5		3-CF ₃	CH	CH		F:340; M:172-176
6		3-Et	CH	CH		F: 300; M:134-136
7	CCA	3,5-Me	CH	CH	HCl	F:354
8	CCA	3-MeO	CH	N		F:357; M:194-197
9	CCA	3-PhO	CH	N		F:419
10	CCA	3,5-MeO	CH	N		F:387; M:210-212
11	CCA	4-MeS	CH	N		F:373
12	ACA	3-Me	CH	N		F:341; A:+78° (C=0.1)
13	ACA	3-MeO	CH	N		F:357; A:+89° (C=0.2)
14	ACA	3,5-MeO	CH	N		F:387; A:+82° (C=0.2)
15	CCA	3-Me	N	C-O(2-Cl-Ph)		F:467
16		3-Me	N	C-OH		F:303

表 3



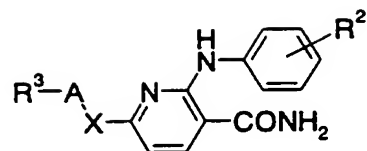
Cmpd	R ²	Cmpd	R ²	Cmpd	R ²	Cmpd	R ²
1	2-Br	10	2-H ₂ N	19	2-PhO	28	2-Bu
2	3-Br	11	3-H ₂ N	20	3-PhO	29	3-Bu
3	4-Br	12	4-H ₂ N	21	4-PhO	30	4-Bu
4	2-Cl	13	2-Ac	22	2-MeO	31	3,5-Cl
5	3-Cl	14	3-Ac	23	3-MeO	32	3,5-MeO
6	4-Cl	15	4-Ac	24	4-MeO	33	3,5-Me
7	2-HOCH ₂	16	2-MeS	25	2-Me	34	2,3-OCH ₂ O
8	3-HOCH ₂	17	3-MeS	26	3-Me	35	3,4-OCH ₂ O
9	4-HOCH ₂	18	4-MeS	27	4-Me	36	3,4-(CH) ₄

表 4



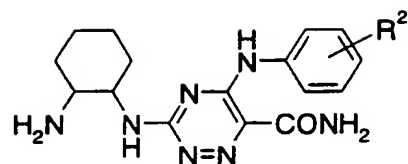
Cmpd	R ²	Cmpd	R ²	Cmpd	R ²	Cmpd	R ²
37	2-Br	46	2-H ₂ N	55	2-PhO	64	3-Et
38	3-Br	47	3-H ₂ N	56	3-PhO	65	4-Et
39	4-Br	48	4-H ₂ N	57	4-PhO	66	3-Pr
40	2-Cl	49	2-Ac	58	2-MeO	67	3-Bu
41	3-Cl	50	3-Ac	59	3-MeO	68	3,5-Cl
42	4-Cl	51	4-Ac	60	4-MeO	69	3,5-MeO
43	2-HOCH ₂	52	2-MeS	61	2-Me	70	2,3-OCH ₂ O
44	3-HOCH ₂	53	3-MeS	62	4-Me	71	3,4-OCH ₂ O
45	4-HOCH ₂	54	4-MeS	63	2-Et	72	3,4-(CH) ₄

表 5



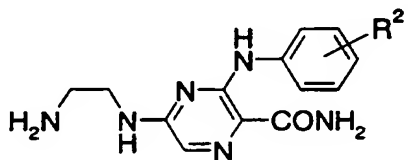
Cmpd	$\text{R}^3\text{-A-X-}$	R^2	Cmpd	$\text{R}^3\text{-A-X-}$	R^2
73		3-Me	97		3-Me
74		3-Br	98		3-Br
75		3-MeO	99		3-MeO
76		3-Me	100		3-Me
77		3-Br	101		3-Br
78		3-MeO	102		3-MeO
79		3-Me	103		3-Me
80		3-Br	104		3-Br
81		3-MeO	105		3-MeO
82		3-Me	106		3-Me
83		3-Br	107		3-Br
84		3-MeO	108		3-MeO
85		3-Me	109		3-Me
86		3-Br	110		3-Br
87		3-MeO	111		3-MeO
88		3-Me	112		3-Me
89		3-Br	113		3-Br
90		3-MeO	114		3-MeO
91		3-Me	115		3-Me
92		3-Br	116		3-Br
93		3-MeO	117		3-MeO
94		3-Me	118		3-Me
95		3-Br	119		3-Br
96		3-MeO	120		3-MeO

表 6



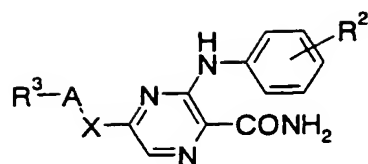
Cmpd	R ²	Cmpd	R ²	Cmpd	R ²	Cmpd	R ²
121	2-Br	130	2-H ₂ N	139	2-PhO	148	2-Et
122	3-Br	131	3-H ₂ N	140	3-PhO	149	3-Et
123	4-Br	132	4-H ₂ N	141	4-PhO	150	4-Et
124	2-Cl	133	2-Ac	142	2-MeO	151	3,5-Cl
125	3-Cl	134	3-Ac	143	3-MeO	152	3,5-MeO
126	4-Cl	135	4-Ac	144	4-MeO	153	3,5-Me
127	2-HOCH ₂	136	2-MeS	145	2-Me	154	2,3-OCH ₂ O
128	3-HOCH ₂	137	3-MeS	146	3-Me	155	3,4-OCH ₂ O
129	4-HOCH ₂	138	4-MeS	147	4-Me	156	3,4-(CH) ₄

表 7



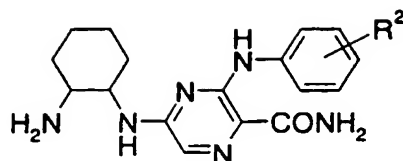
Cmpd	R ²	Cmpd	R ²	Cmpd	R ²	Cmpd	R ²
157	2-Br	166	2-HOCH ₂	175	2-MeS	184	4-Me
158	3-Br	167	3-HOCH ₂	176	3-MeS	185	2-Et
159	4-Br	168	4-HOCH ₂	177	4-MeS	186	3-Et
160	2-Cl	169	2-H ₂ N	178	2-PhO	187	4-Et
161	3-Cl	170	3-H ₂ N	179	3-PhO	188	3,5-MeO
162	4-Cl	171	4-H ₂ N	180	4-PhO	189	3,5-Me
163	2-F	172	2-Ac	181	2-MeO	190	2,3-OCH ₂ O
164	3-F	173	3-Ac	182	4-MeO	191	3,4-OCH ₂ O
165	4-F	174	4-Ac	183	2-Me	192	3,4-(CH) ₄

表 8



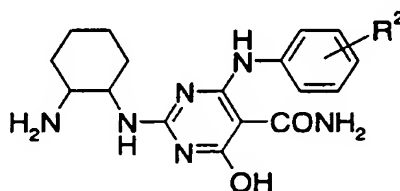
Cmpd	R ³ -A-X-	R ²	Cmpd	R ³ -A-X-	R ²
193		3-Me	217		3-Me
194		3-Br	218		3-Br
195		3-MeO	219		3-MeO
196		3-Me	220		3-Me
197		3-Br	221		3-Br
198		3-MeO	222		3-MeO
199		3-Me	223		3-Me
200		3-Br	224		3-Br
201		3-MeO	225		3-MeO
202		3-Me	226		3-Me
203		3-Br	227		3-Br
204		3-MeO	228		3-MeO
205		3-Me	229		3-Me
206		3-Br	230		3-Br
207		3-MeO	231		3-MeO
208		3-Me	232		3-Me
209		3-Br	233		3-Br
210		3-MeO	234		3-MeO
211		3-Me	235		3-Me
212		3-Br	236		3-Br
213		3-MeO	237		3-MeO
214		3-Me	238		3-Me
215		3-Br	239		3-Br
216		3-MeO	240		3-MeO

表 9



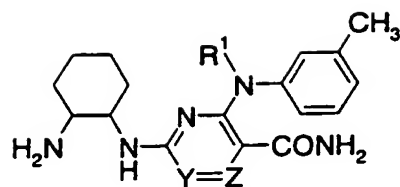
Cmpd	R ²	Cmpd	R ²	Cmpd	R ²	Cmpd	R ²
241	2-Br	250	2-H ₂ N	259	2-PhO	268	2-CN
242	4-Br	251	3-H ₂ N	260	4-PhO	269	3-CN
243	2-Cl	252	4-H ₂ N	261	2-MeO	270	4-CN
244	4-Cl	253	2-Ac	262	4-MeO	271	3,5-Br
245	2-F	254	3-Ac	263	2-Et	272	3,5-Cl
246	4-F	255	4-Ac	264	4-Et	273	3,5-F
247	2-HOCH ₂	256	2-MeS	265	2-NO ₂	274	2,3-OCH ₂ O
248	3-HOCH ₂	257	3-MeS	266	3-NO ₂	275	3,4-OCH ₂ O
249	4-HOCH ₂	258	4-MeS	267	4-NO ₂	276	3,4-(CH) ₄

表 10



Cmpd	R ²	Cmpd	R ²	Cmpd	R ²	Cmpd	R ²
277	2-F	286	2-H ₂ N	295	2-PhO	304	2-Bu
278	3-F	287	3-H ₂ N	296	3-PhO	305	3-Bu
279	4-F	288	4-H ₂ N	297	4-PhO	306	4-Bu
280	2-Cl	289	2-Ac	298	2-MeO	307	3,5-Cl
281	3-Cl	290	3-Ac	299	3-MeO	308	3,5-MeO
282	4-Cl	291	4-Ac	300	4-MeO	309	3,5-Me
283	2-HOCH ₂	292	2-MeS	301	2-Et	310	2,3-OCH ₂ O
284	3-HOCH ₂	293	3-MeS	302	3-Et	311	3,4-OCH ₂ O
285	4-HOCH ₂	294	4-MeS	303	4-Et	312	3,4-(CH) ₄

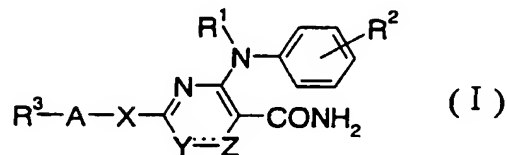
表 1 1



Cmpd	R ¹	Y	Z	Cmpd	R ¹	Y	Z
313	Me	CH	CH	319	H	N	C(NHPh)
314	Ac			320			C(NMePh)
315	MeSO ₂			321			C-Me
316	Me	CH	N	322			C-Ph
317	Ac			323			C-OMe
318	MeSO ₂						

請 求 の 範 囲

1. 一般式 (I) で示されるヘテロ環カルボキサミド誘導体又はその塩。



[式中の記号は以下の意味を有する。

A: 置換基を有していてもよい低級アルキレン、置換基を有していてもよいアリーレン、置換基を有していてもよいヘテロアリーレン又は置換基を有していてもよいシクロアルキレン、

X: NR^4 、 CONR^4 、 NR^4CO 、O 又は S、

Y 及び Z 間の点線: 結合の存在 ($\text{Y}=\text{Z}$) 又は非存在 ($\text{Y}-\text{Z}$)、

$\text{Y}-\text{Z}$: $\text{N}(\text{R}^5)-\text{C}(\text{O})$ 、 $\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R}^5)$ 、 $\text{N}(\text{R}^5)-\text{N}(\text{R}^5)$ 又は $\text{C}(\text{O})-\text{C}(\text{O})$ 、

$\text{Y}=\text{Z}$: $\text{N}=\text{C}(\text{R}^6)$ 、 $\text{C}(\text{R}^7)=\text{N}$ 、 $\text{N}=\text{N}$ 又は $\text{C}(\text{R}^7)=\text{C}(\text{R}^7)$ 、

R^1 、 R^4 : H、低級アルキル、 $-\text{CO}-$ 低級アルキル又は $-\text{SO}_2-$ 低級アルキル、

R^2 : H、低級アルキル、ハロゲン、ハロゲンで置換された低級アルキル、 $-\text{O}-$ 低級アルキル、 $-\text{S}-$ 低級アルキル、 $-\text{O}-$ アリール、 $-\text{O}-$ 低級アルキレン-アリール、 $-\text{S}-$ 低級アルキレン-アリール、ニトロ又はシアノ基、

R^3 : $-\text{CO}_2\text{H}$ 、 $-\text{CO}_2-$ 低級アルキル、 $-\text{低級アルキレン}-\text{CO}_2\text{H}$ 、 $-\text{低級アルキレン}-\text{CO}_2-$ 低級アルキル、 $-\text{CONHOH}$ 、 $-\text{CONHO}-$ 低級アルキル、 $-\text{低級アルキレン}-\text{CONHOH}$ 、 $-\text{低級アルキレン}-\text{CONHO}-$ 低級アルキル、 $-\text{NH}_2$ 、 $-$ (プロドラッグ化された NH_2)、 $-\text{低級アルキレン}-\text{NH}_2$ 又は $-\text{低級アルキレン}-$ (プロドラッグ化された NH_2)、

R^5 : 同一あるいは互いに異なって、H 又は低級アルキル基、

R^6 : 低級アルキル、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{O}-$ 低級アルキル、 $-\text{O}-$ 置換基を有していてもよいアリール、 $-\text{O}-$ 低級アルキレン-置換基を有していてもよいアリール、 $-\text{NR}^1-$ 置換基を有していてもよいアリール、 $-\text{CO}-$ 低級アルキル又は $-$ 置換基を有していてもよいアリール基、

R^7 : 同一あるいは互いに異なって、H 又は R^6 と同一の基。]

2. X が NR^4 かつ A が低級アルキレン又はシクロアルキレンである請求の範囲 1 記載の化合物又はその塩。
3. Y=Z が、 $\text{N}=\text{C}(\text{R}^6)$ 、 $\text{C}(\text{R}^7)=\text{N}$ 又は $\text{C}(\text{R}^7)=\text{C}(\text{R}^7)$ である請求の範囲 2 記載の化合物又はその塩。
4. 6-(2-アミノエチルアミノ)-2-(3-エチルアニリノ)ピリジン-3-カルボキサミド、6-(2-アミノエチルアミノ)-2-(3-トリフルオロメチルアニリノ)ピリジン-3-カルボキサミド、2-(2-アミノエチルアミノ)-4-ヒドロキシ-6-(3-メチルアニリノ)ピリミジン-5-カルボキサミド、6-(cis-2-アミノシクロヘキシルアミノ)-2-(3-メチルアニリノ)ピリジン-3-カルボキサミド、6-(cis-2-アミノシクロヘキシルアミノ)-2-(3,5-ジメチルアニリノ)ピリジン-3-カルボキサミド、5-(cis-2-アミノシクロヘキシルアミノ)-3-(3-メチルアニリノ)ピラジン-2-カルボキサミド、5-(cis-2-アミノシクロヘキシルアミノ)-3-(3-メトキシアニリノ)ピラジン-2-カルボキサミド、5-(cis-2-アミノシクロヘキシルアミノ)-3-(3-フェノキシアニリノ)ピラジン-2-カルボキサミド、5-(cis-2-アミノシクロヘキシルアミノ)-3-(4-メチルスルファニルアニリノ)ピラジン-2-カルボキサミド、5-(cis-2-アミノシクロヘキシルアミノ)-3-(3,5-ジメトキシアニリノ)ピラジン-2-カルボキサミド、2-(cis-2-アミノシクロヘキシルアミノ)-4-ヒドロキシ-6-(3-メチルアニリノ)ピリミジン-5-カルボキサミド、2-(cis-2-アミノシクロヘキシルアミノ)-4-(3-プロモアニリノ)-6-ヒドロキシピリミジン-5-カルボキサミド及び 2-(cis-2-アミノシクロヘキシルアミノ)-4-(2-クロロフェノキシ)-6-(3-メチルアニリノ)ピリミジン-5-カルボキサミドから選択される請求の範囲 1 記載の化合物又はその塩。
5. 請求の範囲 1 記載の化合物又はその塩と、製薬学的に許容される担体とからなる医薬組成物。
6. Syk 阻害剤である請求の範囲 1 記載の化合物又はその塩と、製薬学的に許容される担体とからなる医薬組成物。

Sequence Listing

<110> Yamanouchi Pharmaceutical Co., Ltd.

<120> Novel Heterocyclecarboxamide Derivatives

<130> Y0013-PCT

<150> JP P1999-162692

<151> 1999-06-09

<160> 1

<210> 1

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<221> MOD_RES

<222> (1)..(18)

<223> PHOSPHORYLATION

<400> 1

Met Glu Glu Leu Gln Asp Asp Tyr Glu Asp Met Met Glu Glu Asn Leu

1

5

10

15

Glu Gln

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP00/03767

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
Int.Cl.⁷ C07D213/82, 239/48, 241/26, A61K31/455, 505, 4965, A61P37/08, 29/00, 43/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl.⁷ C07D213/00-82, 239/00-48, 241/00-26, A61K31/00-505

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
CAPLUS (STN), REGISTRY (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
PX	WO, 99/31073, A1 (YAMANOUCHI PHARMACEUTICAL CO.), 24 June, 1999 (24.06.99) & AU, 99/15071, A1 See Claims; the whole document	1-6
A	JP, 7-76562, A (CIBA-GEIGY AG), 20 March, 1995 (20.03.95) & EP, 600832, A1	1-6
A	WO, 95/17888, A1 (BEECHAM CORPORATION), 06 July, 1995 (06.07.95) & EP, 738144, A4 & JP, 9-507846, A	1-6

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	"I" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"E" earlier document but published on or after the international filing date	"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"&" document member of the same patent family
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	

Date of the actual completion of the international search
25 August, 2000 (25.08.00)

Date of mailing of the international search report
12 September, 2000 (12.09.00)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

国際調査報告

国際出願番号 PCT/JPO0/03767

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int Cl.⁷ C07D213/82, 239/48, 241/26, A61K31/455, 505, 4965, A61P37/08, 29/00, 43/00

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int Cl.⁷ C07D213/00-82, 239/00-48, 241/00-26, A61K31/00-505

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)
CAPLUS (STN), REGISTRY (STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
PX	WO, 99/31073, A1 (YAMANOUCHI PHARMACEUTICAL CO.) 24. 6月. 1999 (24. 06. 99) &AU, 99/15071, A1 請求の範囲および文献の全記載を参照。	1-6
A	JP, 7-76562, A (CIBA-GEIGY AG) 20. 3月. 1995 (20. 03. 95) &EP, 600832, A1	1-6

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

25. 08. 00

国際調査報告の発送日

12.09.00

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号 100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

齋藤 恵



4 P

9164

電話番号 03-3581-1101 内線 3490

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	WO, 95/17888, A1 (BEECHAM CORPORATION) 6. 7月 1995 (06. 07. 95) &EP, 738144, A4 &JP, 9-507846, A	1-6

訂正版

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局



(43) 国際公開日
2000 年 12 月 14 日 (14.12.2000)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 00/75113 A1

(51) 国際特許分類: C07D 213/82, 239/48, 241/26, A61K
31/455, 31/505, 31/4965, A61P 37/08, 29/00, 43/00

(21) 国際出願番号: PCT/JP00/03767

(22) 国際出願日: 2000 年 6 月 9 日 (09.06.2000)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:
特願平11/162692 1999 年 6 月 9 日 (09.06.1999) JP

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 山之内
製薬株式会社 (YAMANOUCHI PHARMACEUTICAL
CO., LTD.) [JP/JP]; 〒103-8411 東京都中央区日本橋本
町二丁目3番11号 Tokyo (JP).

(72) 発明者; および

(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 久道弘幸
(HISAMICHI, Hiroyuki) [JP/JP]. 田邊一仁 (TANABE,
Kazuhito) [JP/JP]. 市川 敦 (ICHIKAWA, Atsushi)
[JP/JP]. 折田明子 (ORITA, Akiko) [JP/JP]. 鈴木貴
之 (SUZUKI, Takayuki) [JP/JP]. 恩田健一 (ONDA,
Kenichi) [JP/JP]. 竹内 誠 (TAKEUCHI, Makoto)
[JP/JP]; 〒305-8585 茨城県つくば市御幸が丘21 山之
内製薬株式会社内 Ibaraki (JP). 川添聡一郎 (KAWA-
ZOE, Souichirou) [JP/JP]; 〒318-0001 茨城県高萩市大
字赤浜字松久保160-2 山之内製薬株式会社内 Ibaraki
(JP).

(74) 代理人: 長井省三, 外(NAGAI, Shozo et al.); 〒174-
8612 東京都板橋区蓮根三丁目17番1号 山之内製薬株
式会社 特許部内 Tokyo (JP).

[続葉有]

(54) Title: NOVEL HETEROCYCLIC CARBOXAMIDE DERIVATIVES

(54) 発明の名称: 新規なヘテロ環カルボキサミド誘導体

(57) Abstract: Nitrogenous six-membered heterocycle compounds bearing as the substituents -X-A-R³, -N-(R¹)-(R²-substituted Ph) and -CONH₂; salts or prodrugs thereof; and Syk inhibitors containing the compounds, the salts or the prodrugs as the active ingredient, wherein A is (substituted) lower alkylene, (substituted) arylene, or the like; X is NR⁴, CONR⁴, NR⁴CO, O, or S; R¹ and R⁴ are each H, lower alkyl, -CO-lower alkyl, or -SO₂-lower alkyl; R² is H, (substituted) lower alkyl, -O-lower alkyl, -S-lower alkyl, -O-aryl, nitro, cyano, or the like; and R³ is -CO₂H, -CO₂-lower alkyl, -lower alkylene-CO₂H, -NH₂, -alkylene-NH₂, or the like.

(57) 要約:

置換基 -X-A-R³、-N-(R¹)-(R²で置換されたPh) 及
び -CONH₂を有する含窒素6員ヘテロ環化合物、その塩又はプロド
ラッグ並びに、これを有効成分とする Syk 阻害剤。

(式中、Aは(置換)低級アルキレン、(置換)アリーレン等; Xは
NR⁴、CONR⁴、NR⁴CO、O、S、R¹、R⁴はH、低級アルキ
ル、-CO-低級アルキル、-SO₂-低級アルキル; R²はH、(置
換)低級アルキル、-O-低級アルキル、-S-低級アルキル、-O
-アリール、ニトロ、シアノ等; R³は-CO₂H、-CO₂-低級アル
キル、-低級アルキレン-CO₂H、-NH₂、-アルキレン-NH₂等
から選ばれる。)

WO 00/75113 A1



(81) 指定国 (国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

(84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:

— 国際調査報告書

(48) この訂正版の公開日: 2001 年 3 月 15 日

(15) 訂正情報:

PCTガゼット セクションIIの No.11/2001 (2001 年 3 月 15 日)を参照

2文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。